

Stapelogenin, vermutliche Struktur

Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

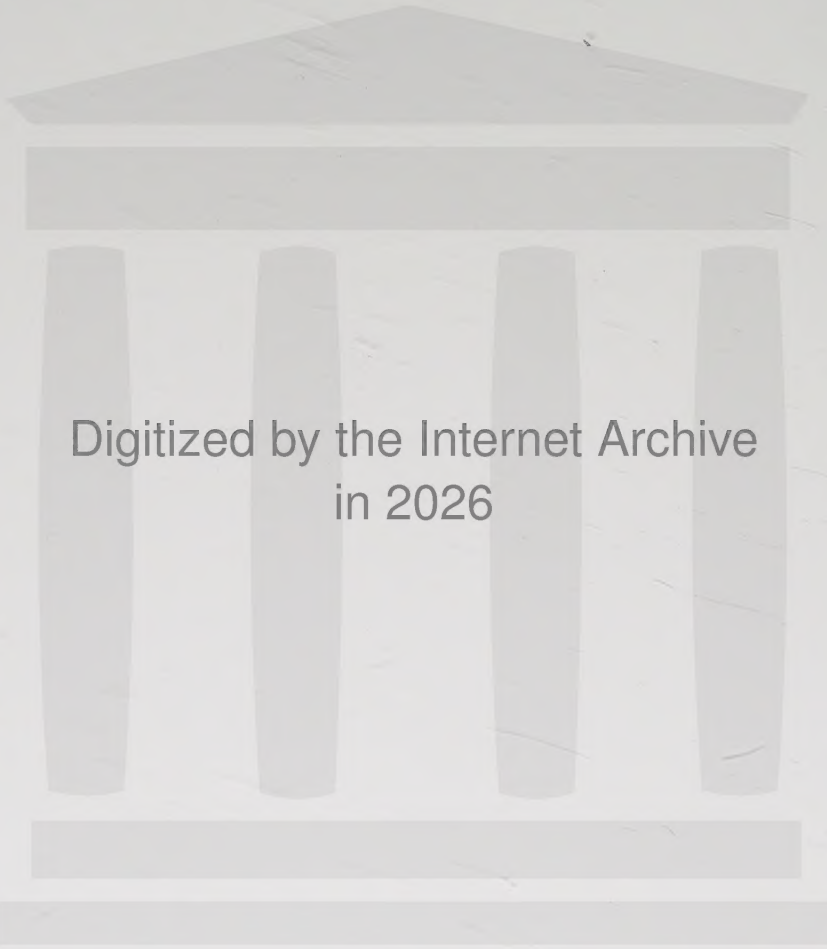
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

URS EPPENBERGER
aus Basel und Mogelsberg/TG (Schweiz)

1966

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0012

Stapelogenin, vermutliche Struktur

Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

URS EPPENBERGER

aus Basel und Mogelsberg/TG (Schweiz)

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1967

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren Dr. T. REICHSTEIN und Dr. H. ERLEN-
MEYER.

Basel, den 8. Februar 1966

Prof. Dr. W. HABICHT
Dekan

Herrn URS EPPENBERGER wurde von der Philosophisch-Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Basel am 8. Februar 1966 erlaubt,
diese verkürzte Fassung seiner am 8. Februar 1966 genehmigten Inaugural-
dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«*Die Glykoside der Samen von Stapelia gigantea* N. E. BR.»

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Organisch-Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Stapelogenin, vermutliche Struktur

Glykoside und Aglykone, 276. Mitteilung

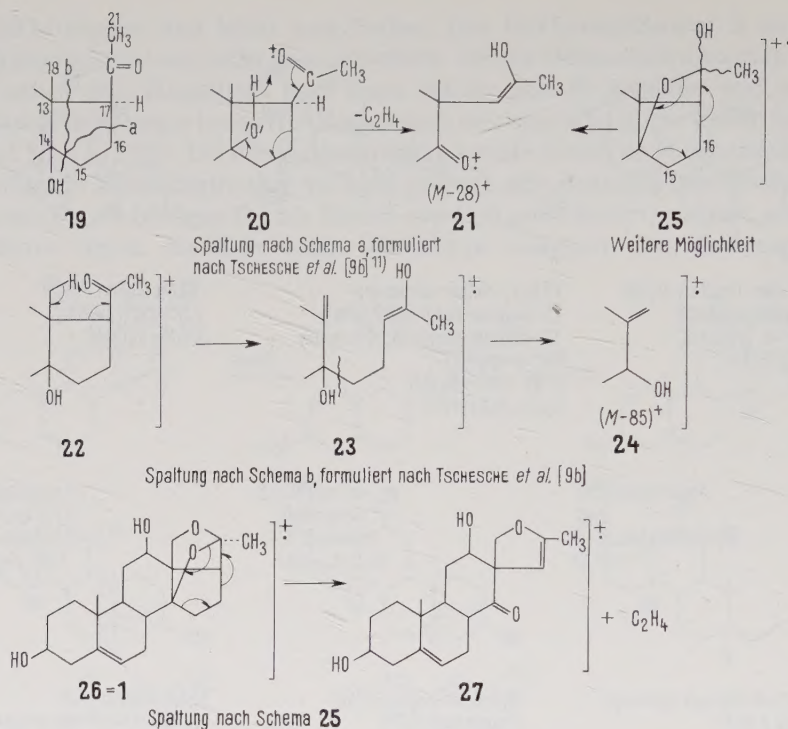
1. Einleitung. – In vorstehender Mitteilung [1] wurde über die Isolierung von Stapelogenin ($C_{21}H_{30}O_4$) aus den Samen von *Stapelia gigantea* N. E. BR. (*Asclepiadaceae*) berichtet. Wegen Materialmangels mussten chemische Reaktionen auf ein Minimum eingeschränkt werden. Die im folgenden vorgeschlagene Struktur **1** gründet sich in erster Linie auf physikalische Daten und hat noch stark spekulativen Charakter.

2. Experimentelle Befunde. – Stapelogenin besitzt nach Massenspektrum (Fig. 9) die Bruttoformel $C_{21}H_{30}O_4$ ³⁾ und zeigt einen für eine solche Formel auffallend hohen Smp. Trotzdem der Stoff im Vakuum unzersetzt sublimiert und ausgezeichnet kristallisiert, bereitete bereits die Prüfung auf Einheitlichkeit Schwierigkeiten. Auch die reinsten Präparate zeigten im Dünnschichtchromatogramm an SiO_2 neben dem Hauptfleck (E) einen zweiten, langsamer laufenden Fleck (G). Nach Trennung durch präparative Dünnschichtchromatographie gab sowohl das aus der Zone G wie das aus der Zone E isolierte Material wieder beide Flecke. Wir glauben, dass sich ein Gleichgewicht mit einem Nebenprodukt einstellt, doch konnte die wirkliche Ursache nicht ermittelt werden. Über ähnliche Erscheinungen berichten TSCHESCHE und Mitarbeiter [2a] beim Holadyson (**7**), was auf Grund dessen Struktur aber leicht verständlich ist⁴⁾. Möglicherweise wird in unserem Fall **1** der gespannte 14,20-Epoxyring durch Wasser (oder Alkohol) unter Bildung von **3** zu geringem Teil reversibel geöffnet. Von dieser Unsicherheit abgesehen glauben wir, dass Stapelogenin (bzw. die Hauptkomponente unseres Präparates) die Formel **1** besitzt, wobei die Stellung der an C-12 formulierten zweiten HO-Gruppe am wenigsten gesichert ist. Für Formel **1** sprechen die folgenden Befunde:

Stapelogenin besitzt nach UV.-Spektrum eine und nur eine, vermutlich trisubstituierte, Doppelbindung. Ihre Anwesenheit wird durch das IR.-Spektrum (Fig. 1, vgl. Besprechung weiter unten) sowie durch das Protonenresonanz-Spektrum (Fig. 5, Multiplett bei $\delta =$ ca. 5,44 ppm entspr. einem Proton) des Di-O-acetylderivates **2** bestätigt. Von den vier O-Atomen des Stapelogenins liegen zwei als HO-Gruppen vor; dafür spricht das Massenspektrum nach Behandlung mit $DOCH_3$ (Fig. 10), wobei sich die starke Spitze *M*-28 des Ausgangsmaterials **1** (s. unten) von 318 auf 320 verschiebt.

³⁾ Genaue Massenbestimmung ergab $346, 2160 \pm 0,0020$, Ber. 346, 2143, vgl. ¹⁹⁾.

⁴⁾ 20-Hydroxy-18,20-epoxy-4-pregnen-3-on (analog Formel **9**, aber ohne Substituent in 11-Stellung) zeigt nach BUZZETTI *et al.* [3] einen scharfen Smp., besteht aber nach PAPPO [4a] aus einem Gemisch der 20 α - und 20 β -Alkohole, die leicht ineinander übergehen, aber wenig Neigung zeigen, in der tautomeren Form als 18-Hydroxyprogesteron zu reagieren. Auch das kürzlich von ISELI *et al.* [4b] beschriebene 3 α -Acetoxy-18-hydroxy-pregnan-20-on-(18 $\rightarrow$ 20)-hemiketal war ein Gemisch von 2 solcher Isomeren, die sich leicht ineinander umlagerten.

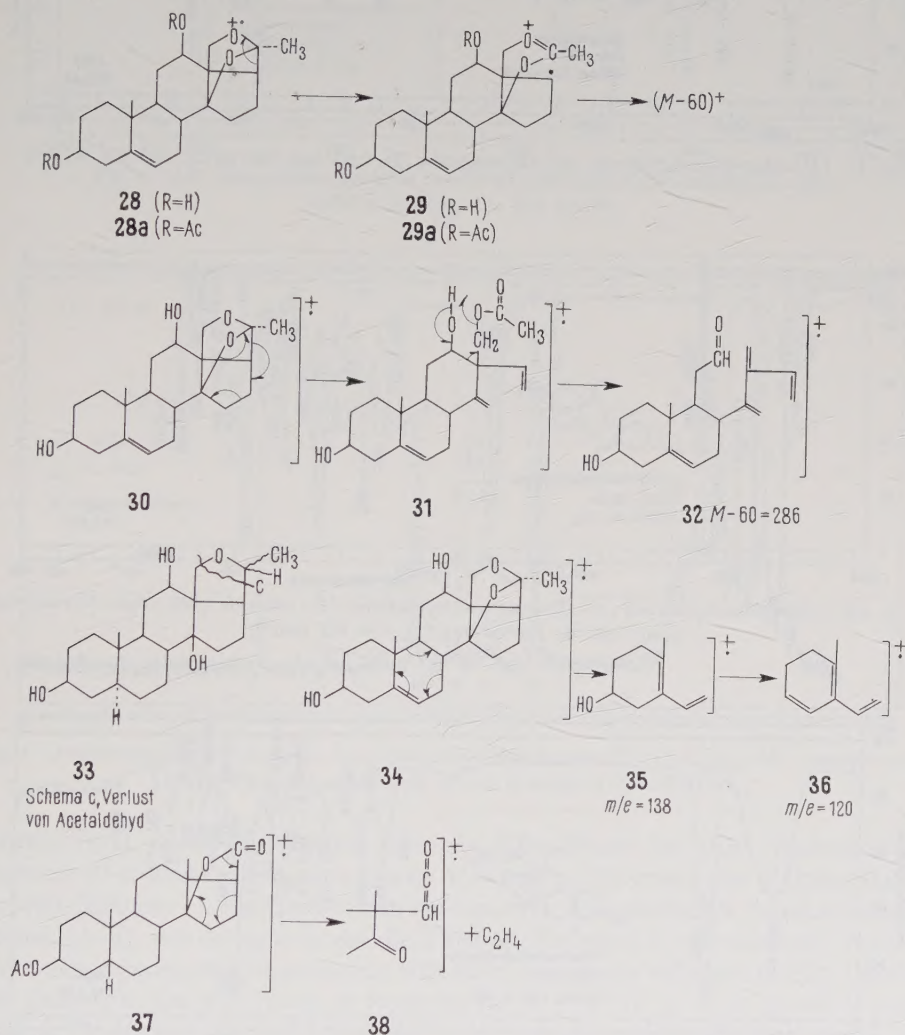


(Fig. 11) sowie das Protonenresonanz-Spektrum (Fig. 5) sind ferner gut mit der Annahme vereinbar, dass der Hauptkomponente unseres Präparates die Formel **2** zukommt, vgl. Diskussion. Da Stapelogenin nur eine Doppelbindung und keine Carbonylgruppe (vgl. IR.-Spektrum) enthält, muss es bei der Bruttoformel $C_{21}H_{30}O_4$ insgesamt 6 Ringe enthalten, von denen 2 als Epoxidringe anwesend sein müssen.

Hydrierung des Stapelogenins (**1**) mit Pt in Eisessig lieferte unter Aufnahme von wenig mehr als 2 Mol. H_2 ein gut kristallisierendes Präparat (UE 3), das nach Massenspektrum zur Hauptsache aus dem Tetrahydroderivat $C_{21}H_{34}O_4$ **5** bestand, das aber noch eine merkliche Menge eines Nebenproduktes $C_{21}H_{34}O_3$ enthält, das offenbar durch Hydrogenolyse entstanden war und in der verfügbaren Menge durch Kristallisation allein nicht abgetrennt werden konnte. Präparat UE 3 lieferte bei der Acetylierung jedoch ein krist. Di-O-acetylderivat **6**, das sich durch Kristallisation gut reinigen liess. Dasselbe Produkt wurde erwartungsgemäss auch durch Hydrierung des amorphen Di-O-acetyl-stapelogenins (**2**) erhalten. Das reine Di-O-acetylderivat **6** zeigte zum Unterschied vom nicht hydrierten Di-O-acetyl-stapelogenin (**2**) im IR. (in CCl_4) eine eindeutige Bande bei $2,9\ \mu$, die einer assoziierten HO-Gruppe entspricht. Eine solche ist auch im Protonenresonanz-Spektrum (Fig. 6) sichtbar (verschwindet nach Zusatz von D_2O). Bei der Hydrierung ist somit ein Ätherring hydrogenolytisch geöffnet worden.

¹¹⁾ Schreibweise nach BUDZIKIEWICZ *et al.* [16], p. XI–XII, Pfeile mit Einzelspitze bezeichnen Verschiebung eines einzelnen Elektrons, Pfeile mit Doppelspitze wie üblich Verschiebung eines Elektronenpaares.

Auf Grund der Bruttoformel sowie phytochemischen Überlegungen vermuten wir, dass Stapelogenin ein Pregnanderivat darstellt, da solche in Form von Esterglykosiden in zahlreichen anderen Asclepiadaceen gefunden wurden [17]. Für die Ableitung einer begründeten, wenn auch hypothetischen Struktur waren neben den UV.- und IR.-Spektren vor allem die NMR.- und Massenspektren massgebend. Sie sollen jetzt besprochen werden.



3. Besprechungen der IR.-Spektren. – Es werden in erster Linie die Banden besprochen, die wir als Stütze der für die Ringe A und B angenommenen Struktur ansehen, da sonst keine anderen direkten Beweise für diese vorliegen. Die Banden sind in cm⁻¹ angegeben.

Fig. 1, Stapelogenin (1): Die kleine Bande bei 3030 cm⁻¹ entspricht der CH-Schwingung an C-6 [26] [27]. Die weitere bei ca. 1670 cm⁻¹ zu erwartende ist hier nicht

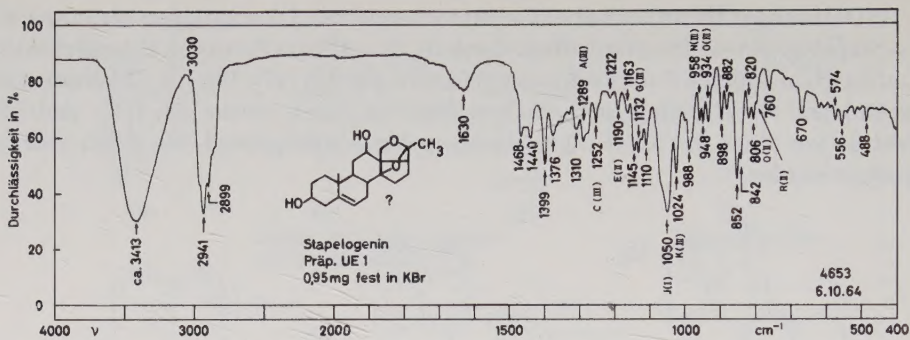


Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von Stapelogenin (1), 0,95 mg, fest in ca. 300 mg KBr¹²⁾

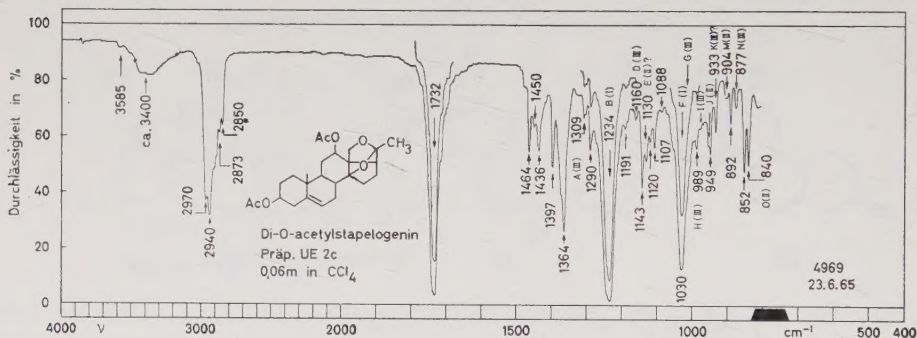


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von Di-O-acetyl-stapelogenin (2), amorph, enth. etwas Verunreinigung (evtl. 4), 0,06 M in CCl₄, d = 0,2 mm¹³⁾

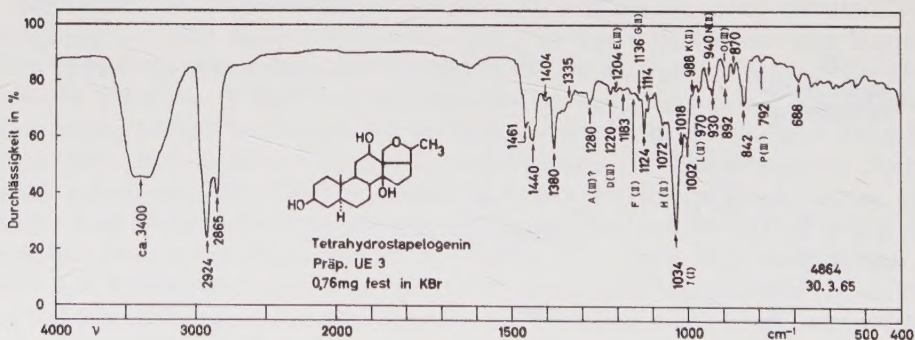


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von Pröp. UE 3 = nicht ganz reines Tetrahydrostapelogenin (5), 0,76 mg, fest in ca. 300 mg KBr¹⁴⁾

¹²⁾ Aufgenommen von Herrn CH. SENN auf einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlgitter-Spektrophotometer, Modell 125.

¹³⁾ Aufgenommen von den Herren W. SCHWAB & K. AEGERTER auf gleichem Apparat.

¹⁴⁾ Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER auf gleichem Apparat.

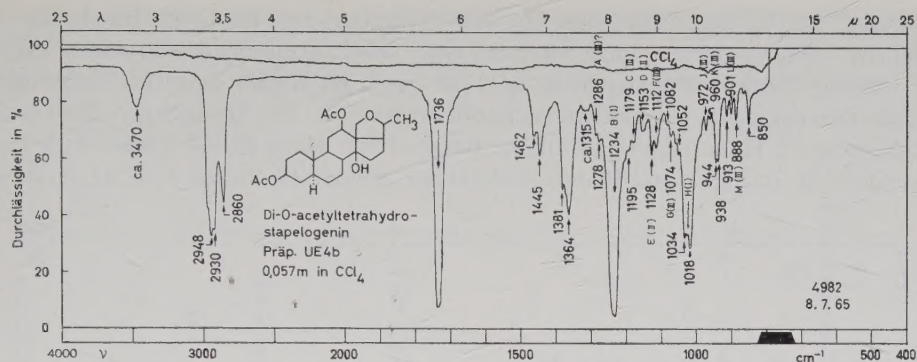


Fig. 4. IR-Absorptionsspektrum von Di-O-acetyl-tetrahydro-stapelogenin (6), 0,057 M in CCl_4 , $d = 0,2 \text{ mm}^{13}$)

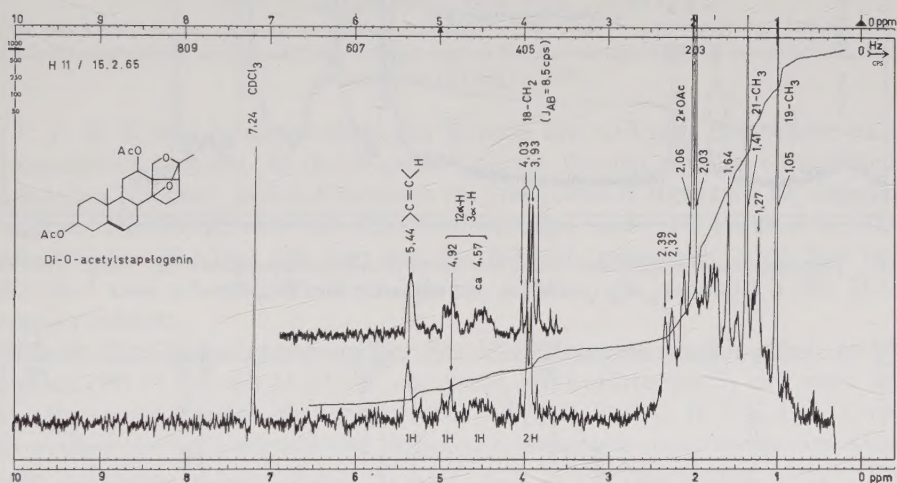


Fig. 5. Protonenresonanz-Spektrum von Di-O-acetyl-stapelogenin (2), $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430, amorph enth. etwas Verunreinigung (evtl. 4) ca. 6,8 mg in 0,5 ml CDCl_3

sichtbar (evtl. durch H_2O -Spuren aus dem KBr, Bande bei 1630, verdeckt). 3β -Hydroxy- Δ^5 -steroides zeigen nach JONES & ROBERTS [29] ausser der üblichen Bande im $3400\text{--}3600 \text{ cm}^{-1}$ Gebiet auch noch bei kleineren Frequenzen 18 charakteristische Banden (A–R), von denen aber nur die J-Bande (Kategorie I) sehr stark ist. Von den schwachen Banden sind besonders in KBr nicht immer alle sichtbar. In Fig. 1 finden sich Banden in den von JONES & ROBERTS für A, C, E, G, J, K, O, Q und R angegebenen Bereichen. Sie sind in der Figur mit den entsprechenden Buchstaben bezeichnet, in Klammer die von JONES & ROBERTS angegebene Kategorie. Für die Banden G–I geben die Autoren einen Bereich (1150–1050) an, der gegen zusätzliche Substitutionen besonders empfindlich ist. Es ist daher nicht erstaunlich, dass in unserem Fall gerade hier einige Banden (F, H und I) fehlen, eventuell auch verschoben und verdeckt sind. Von Interesse ist die scharfe mittelstarke Bande bei 1399 cm^{-1} . Wir vermuten, dass sie der 21-Methylgruppe (neben dem Ketal-C) zukommt.

Fig. 2, *Di-O-acetyl-stapelogenin* (2): Wir vermuten, dass die breite Bande bei ca. 3400 cm^{-1} von Verunreinigungen stammt (vgl. Text). Acetoxysteroide zeigen ausser der starken C=O Schwingung (hier bei 1732 cm^{-1}) im Gebiet längerer Wellen eine Anzahl Banden, deren Lage teilweise charakteristisch ist. Für 3β -Acetoxy- Δ^5 -steroiden geben JONES & HERLING [30] 18 solcher Banden, von denen B und F sehr stark sind (Kategorie I). In Fig. 2 sind Banden feststellbar, die den Bereichen A, B, D, E, F, G,

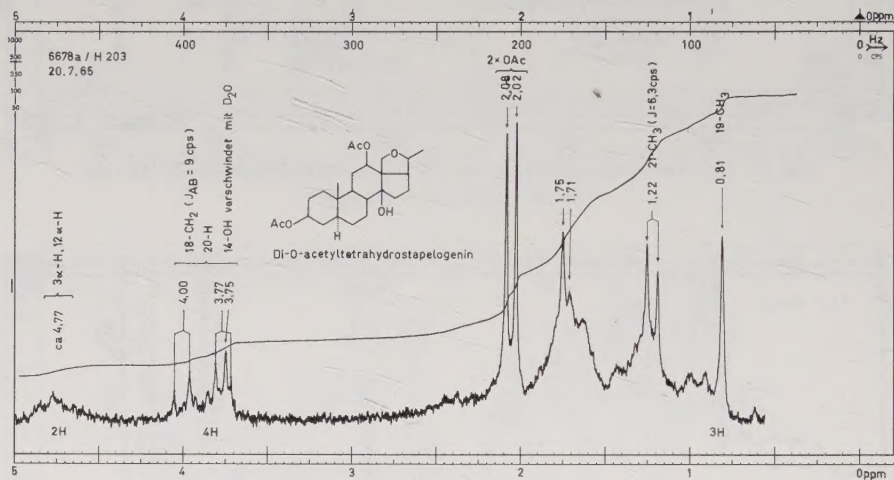


Fig. 6. Protonenresonanz-Spektrum von *Di-O-acetyl-tetrahydrostapelogenin* (6), Smp. 140–150°, $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (434), ca. 6,2 mg in 0,5 ml CDCl_3 ¹⁵⁾

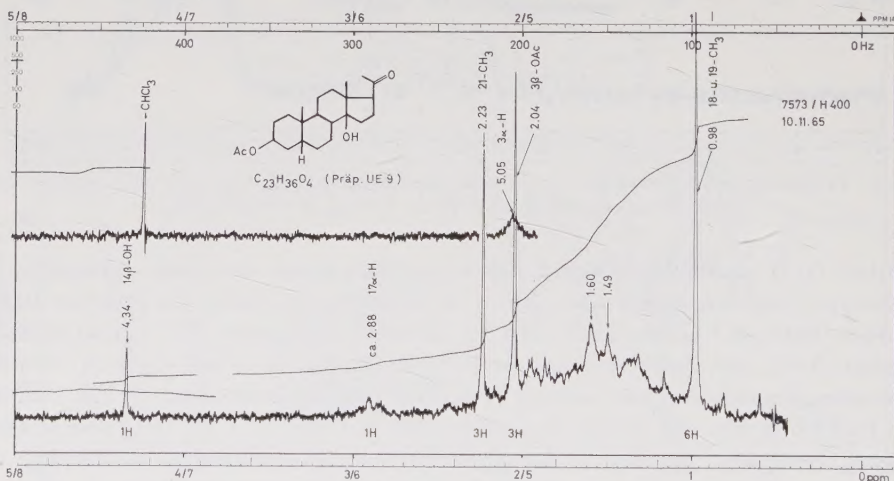


Fig. 7. Protonenresonanz-Spektrum von 3β -Acetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (15), Präparat UE 9, Smp. 148–152°, $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (376), ca. 7,2 mg in 0,5 ml CDCl_3

¹⁵⁾ Wir danken den Herren Dr. G. ENGLERT, P. CASAGRANDE & F. MIKSCH, Physiklaboratorium der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums. Dazu diente ein VARIAN-100Mhz-Spektrometer, Modell HA 100. Chemische Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben mit Tetramethylsilan als Nullpunkt.

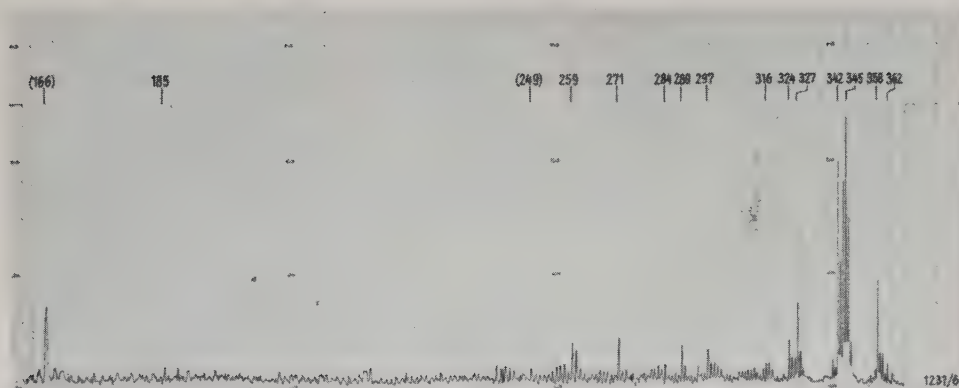


Fig. 8. Massenspektrum (Anionenspektrum) von Stapelogenin (I), Präp. UE 1-a, Smp. 305–310° (Zers.), $C_{21}H_{30}O_4$ (346), $T_v = 200^\circ$, $t_e = 60$ s¹⁶⁾

Es ist unsicher, ob die zusätzliche Spitze bei 358¹⁷⁾ von einer Verunreinigung stammt oder ob ein Additionsprodukt mit Sauerstoff vorliegt, wie sie bei Anionenspektren gelegentlich beobachtet werden [18c] [18g] [19]¹⁸⁾.

H, I, J, K, M und N entsprechen. Der Bereich der niedrigen Frequenzen ist vom Lösungsmittel verdeckt. In den Figuren sind die Banden mit den entsprechenden Buchstaben markiert, in den Klammern die von JONES & HERLING [30] angegebene Kategorie. Die Hauptbande der 12 β -Acetoxygruppe liegt nach JONES *et al.* [31] bei 1235 cm^{-1} (in CS_2) und fällt hier mit der B-Bande zusammen. Auch hier ist bei 1397 cm^{-1} eine scharfe mittelstarke Bande sichtbar, die vermutlich der 21- CH_3 -Gruppe zukommt.

Fig. 3, Tetrahydrostapelogenin (5): Für 3 β -Hydroxy-5 α -steroiden geben JONES & ROBERTS [29] 17 Banden (A–Q) an, von denen nur I (Kategorie I) sehr stark ist. In Fig. 3 finden sich Banden, die den Bereichen von A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, O und P entsprechen oder bei wenig höheren Frequenzen liegen, was einer kleinen Verschiebung wegen Aufnahme in fester Form (in KBr) statt in CS_2 entsprechen könnte. Die in Fig. 1 und 2 auffallend scharfe Bande bei 1399–1397 cm^{-1} ist hier nach 1380 cm^{-1} verschoben und entspricht einer normalen 21-Methylgruppe [28], ist aber auffallend scharf, eventuell durch räumliche Fixierung.

Fig. 4, Di-O-acetyl-tetrahydrostapelogenin (6): In diesem Spektrum ist bei 3470 cm^{-1} die Bande einer assoziierten HO-Gruppe deutlich sichtbar. Die C=O-Schwingung der zwei Acetoxygruppen liegt an normaler Stelle bei 1736 cm^{-1} . Nach JONES & HERLING [30] zeigen 3 β -Acetoxy-5 α -steroiden im längerwelligen Gebiet in CS_2 15 Banden (A–O), von denen B und H sehr stark sind (Kategorie I). In Fig. 4 finden sich Banden in den

¹⁶⁾ Wir danken Herrn Prof. M. v. ARDENNE und Herrn Dr. R. TÜMLER für die Aufnahme dieses Spektrums. Methodik: vgl. [18].

¹⁷⁾ Das verwendete Präparat UE 1-a hatte auch im Kationenspektrum bei 10facher Verstärkung eine sehr schwache Spitze bei $m/e = 360$ gezeigt, die von einer Verunreinigung stammen dürfte.

¹⁸⁾ Kleine Spitzen unsicherer Provenienz bei $M+14$ wurden bei dieser Methodik auch früher beobachtet (vgl. Fig. 7 = Sarcostin bei [18g]); auch die bei Utendin (Fig. 9 bei [18g]) gefundene Spitze bei $m/e = 401$ ($M+35$) stammt nicht von einer Verunreinigung, sondern von Addition von ^{35}Cl , das von früheren Versuchen in Spuren noch in der Apparatur enthalten war und das sich sehr leicht addiert.

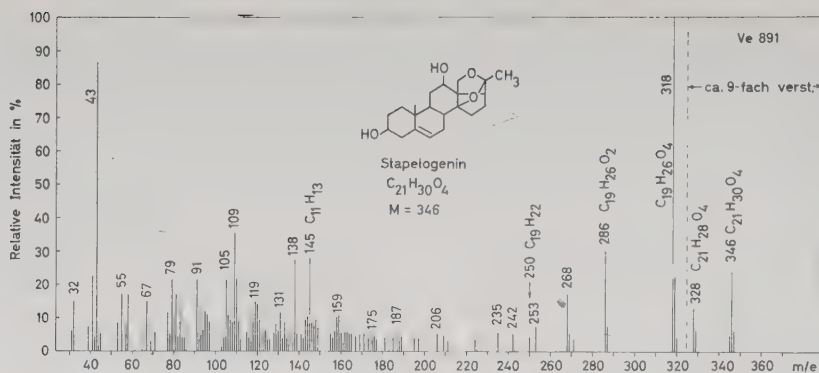


Fig. 9. Massenspektrum von Stapelogenin (**1**), Präp. UE 1-b (reinstes Präparat), Smp. 295–300° (Zers.)¹⁹⁾ ²⁰⁾

Metastabile Ionen: Ber.²¹⁾ 346 → 286 + CH₃COOH m^* 236,4 Gef. 236,5
 „ 286 → 268 + HOH m^* 251,1 „ 251,3
 „ 268 → 250 + HOH m^* 233,4 „ 233,5

Versuchsweise Zuordnung:

346 C₂₁H₃₀O₄ = M⁺
 328 C₂₁H₂₈O₃ = M-18 (HOH)
 318 C₁₉H₂₆O₄ = M-28 (C₂H₄)
 286 C₁₉H₂₆O₂ = M-60 (CH₃COOH)
 268 = M-60-18
 253 = M-60-18-15 (CH₃)
 145 C₁₁H₁₃
 138 evtl. C₉H₁₄O (**35**)

Analoge Spitzen bei deuteriertem Präparat (Fig. 10):

348 = M⁺ (sehr schwach)
 329 = M-19 (HOD)
 320 (ca. 53%); 319 (ca. 45%); 318 (ca. 2%)
 288 (ca. 37%); 287 (ca. 50%); 286 (ca. 13%)
 269 (ca. 25%); 268 (ca. 68%); 270 (ca. 7%)

für A–M angegebenen Bereichen oder bei sehr wenig tieferen Frequenzen (evtl. teilweise Lösungsmittelleffekt). Sie sind in Fig. 4 mit den entsprechenden Buchstaben bezeichnet, in Klammern die von JONES & HERLING [30] angegebene Kategorie. Der weitere Bereich (entspr. N und O) ist vom Lösungsmittel verdeckt. Dabei ist die sehr starke Bande bei 1234 cm⁻¹ ziemlich breit durch Überlappung der von der 3β-Acetoxy- und der 12β-Acetoxy-Gruppe herrührenden Anteile (letzte sollte bei wenig tieferen Frequenzen absorbieren als erstere), sie ist aber nicht aufgespalten, was für äquatoriale Lage spricht [30] [31]. Die zweite Bande bei 1034–1018 cm⁻¹ ist aber deutlich aufgespalten, wobei der 1034-Anteil vermutlich der 12β-Acetoxygruppe zukommt [31]. Auch in diesem Spektrum ist die scharfe Bande der 21-Methylgruppe bei 1381 cm⁻¹ noch sichtbar, trotz Überlagerung durch die starke Bande der zwei Acetylgruppen mit Maximum bei 1364 cm⁻¹.

¹⁹⁾ Aufgenommen im Physiklabor der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG, Basel, auf einem Associated Electrical Industries Ltd. MS-9-Gerät mit Direkteinlasssystem, vgl. [20]. Der Ionisierungsstrom betrug 100 μA bei 70 eV. Für die Hilfe bei der Aufnahme der Spektren danken wir Herrn P. MEYER. Gefundene Werte für vermessene Spitzen vgl. exp. Teil.

²⁰⁾ Die berechneten Atomgewichte (vgl. exp. Teil) stammen aus den Tabellen von BEYNON & WILLIAMS [22].

²¹⁾ Ber. nach der Formel: $m^* = m_2^2/m_1$, vgl. p. 546 bei BEYNON [21] sowie p. XIII bei BUDZIKIEWICZ *et al.* [24].

²²⁾ In CH₃OD gelöst, eingedampft und anschliessend ca. 10⁻¹ bis 10⁻² mg Substanz auf einem Keramikstab direkt in die Ionenquelle eingeführt [25].

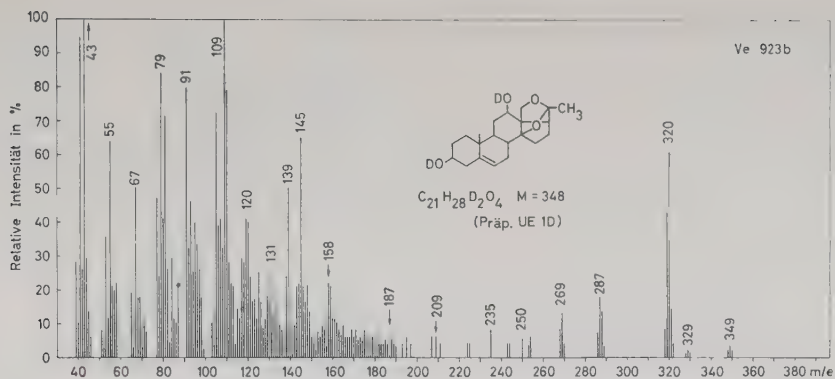


Fig. 10. Massenspektrum von Stapelogenin (**1**), Präp. UE 1-b, nach Behandlung mit $\text{CH}_3\text{OD}^{22)}^{19)}$ —
Die ursprünglich bei $m/e = 318$ liegende *M*-28-Spitze ist jetzt verschoben und besteht auf Grund der Intensitätsbestimmung (vgl. Kap. 5 in [23], sowie Vol. 1, p. 17 in [24]) aus 53% d_2 -Material (320), 45% d_1 -Material (319) und ca. 2% d_0 -Material (318).

Metastabile Ionen: Ber.	348 $\rightarrow$ 288 + CH_3COOH	m^* 238,5	Gef. 238,4
„	320 $\rightarrow$ 301 + HOD	m^* 284	„ 284
„	288 $\rightarrow$ 269 + HOD	m^* 252	„ 252
„	269 $\rightarrow$ 250 + HOD	m^* 233	„ 233
„	250 $\rightarrow$ 235 + CH_3	m^* 221,5	„ 221,7

Versuchsweise Zuordnung vgl. Fig. 9.

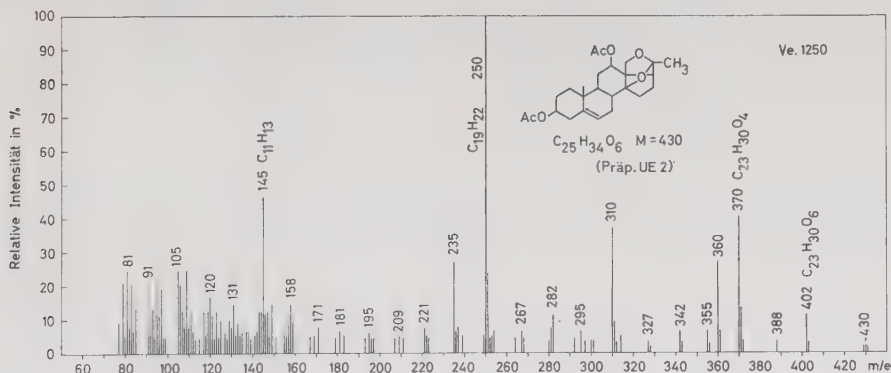


Fig. 11. Massenspektrum von Di-O-acetyl-stapelogenin (**2**), Präp. UE 2-c amorph
Metastabile Ionen: Ber. 402 $\rightarrow$ 360 + $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ (Keten) m^* 322,3 Gef. 322,1

„	370 $\rightarrow$ 310 + CH_3COOH	m^* 260	„ 260
„	342 $\rightarrow$ 282 + CH_3COOH	m^* 233	„ 233
„	310 $\rightarrow$ 250 + CH_3COOH	m^* 201,6	„ 201,8

Versuchsweise Zuordnung:

430 = M^+ (sehr schwach)	310 = <i>M</i> -60-60
402 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ = <i>M</i> -28(C_2H_4)	295 = 310-15 (CH_3)
388 = <i>M</i> -42 (Keten)	282 = <i>M</i> -28-60-60
370 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ = <i>M</i> -60 (CH_3COOH)	267 = 282-15 (CH_3)
360 = <i>M</i> -28-42 (Keten)	250 = $\text{C}_{19}\text{H}_{22}$ = <i>M</i> -60-60-60
355 = <i>M</i> -60-15 (CH_3)	235 = 250-15 (CH_3)
342 = <i>M</i> -28-60 (CH_3COOH)	145 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}$
327 = <i>M</i> -28-60-15 (CH_3)	120 evtl. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}$ (36)

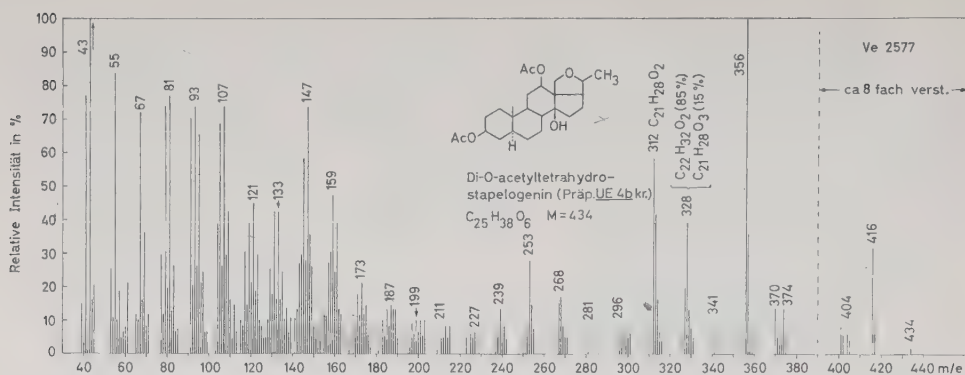


Fig. 12. Massenspektrum von Di-O-acetyl-tetrahydrostapelogenin (**6**), Präp. UE 4-b, Smp. 145–150°¹⁹⁾
Metastabile Ionen:

Ber. 416 → 356 + CH ₃ COOH (60)	<i>m</i> [*] 305	Gef. 305
„ 374 → 328 + C ₂ H ₆ O (46 = Äthanol?)	<i>m</i> [*] 289	„ 289
„ 356 → 312 + C ₂ H ₄ O (44 = Acetaldehyd)	<i>m</i> [*] 273,5	„ 273,7
„ 356 → 296 + CH ₃ COOH (60)	<i>m</i> [*] 246,2	„ 246
„ 328 → 268 + CH ₃ COOH (60)	<i>m</i> [*] 218,9	„ 219
„ 312 → 252 + CH ₃ COOH (60)	<i>m</i> [*] 204	„ 204

Versuchsweise Zuordnung:

434 = <i>M</i> ⁺	328 = 374–46 (Äthanol?)
416 = <i>M</i> –18 (H ₂ O)	312 = 356–44 (Acetaldehyd)
404 = <i>M</i> –30 (Formaldehyd?)	296 = 356–60 (CH ₃ COOH)
401 = 416–15 (CH ₃)	281 = 296–15 (CH ₃)
374 = <i>M</i> –60 (CH ₃ COOH)	268 = 328–60 (CH ₃ COOH)
356 = 416–60 (CH ₃ COOH)	253 = 268–15 (CH ₃)
341 = 356–15 (CH ₃)	

4. Besprechung der Protonenresonanz-Spektren. – Die Fig. 5, 6 und 7 geben die NMR.-Spektren der Acetylverbindungen **2**, **6** und **15** wieder. Im Spektrum von **2** (Fig. 5) sind neben den Signalen von zwei Acetylgruppen ($\delta = 2,03$ und $2,06$ ppm) zwei scharfe Methylsignale (bei $1,05$ und $1,41$ ppm als Singlette) sichtbar, die an sich mit einem normalen Pregnangerüst vereinbar wären. Im hydrierten Produkt **6** (Fig. 6) finden sich beide Signale nicht nur bei merklich höherem Feld (bei $0,81$ und $1,22$ ppm), sondern eines ist weiter zu einem Dublett ($J = 6,3$ Hz) aufgespalten. Dies beweist, dass im Stapelogenin kein normales Pregnanderivat mit zwei tertiär gebundenen Methylgruppen an C-10 und C-13 vorliegen kann. Die Spektren sind jedoch sehr gut mit den angegebenen Formeln **2** und **6** vereinbar. Versuchsweise Zuordnungen sind in den Fig. 5 und 6 eingesetzt. Als Vergleich sind die in Tab. 1 zusammengestellten Werte von vier ähnlich gebauten Stoffen **8–11**, deren Struktur gesichert ist, angegeben. Fig. 7 zeigt, dass im Spektrum von **15** kein zusätzliches C-21-Methylsignal bemerkbar ist, das auf die Anwesenheit eines Halbketals **25** deuten würde. In der Lösung sind somit sicher weniger als 5% einer solchen Form vorhanden²³⁾.

²³⁾ Das Beispiel erlaubt auch die Berechnung des Wertes, die eine 14β -Hydroxy-20-oxo-Gruppierung für die Verschiebung der Lage der Methylsignale an C-18 und C-19 nach R. F. ZÜRCHER [44] beiträgt. Für diese Gruppierung war bis jetzt noch kein Wert bekannt.

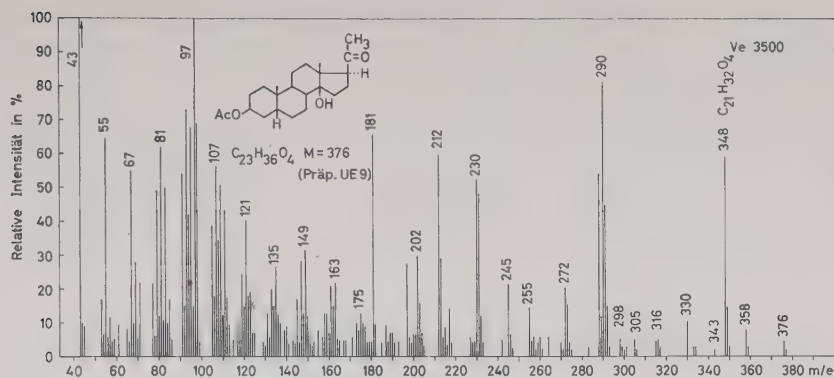


Fig. 13. Massenspektrum von 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (**15**), Präp. UE 9, Smp. 148–152°¹⁹⁾

Metastabile Ionen: Ber. 376 $\rightarrow$ 291 + 85	m^* 225	Gef. 225
„ 358 $\rightarrow$ 298 + CH ₃ COOH	m^* 248	„ 248
„ 348 $\rightarrow$ 290 + 58	m^* 242	„ 242
„ 348 $\rightarrow$ 288 + CH ₃ COOH	m^* 238	„ 238
„ 290 $\rightarrow$ 230 + CH ₃ COOH	m^* 183,5	„ 183,5
„ 272 $\rightarrow$ 212 + CH ₃ COOH	m^* 165,2	„ 165

Versuchsweise Zuordnung:

376 = M ⁺	212 = 272–60 (CH ₃ COOH)
358 = M–18 (H ₂ O)	290 = M–86
348 = C ₂₁ H ₃₂ O ₄ = M–28 (C ₂ H ₄)	280 = 348–60 (CH ₃ COOH)
343 = 358–15 (CH ₃)	273 = 291–18 ?
330 = M–28–18	272 = 290–18
316 = M–60 (CH ₃ COOH)	231 = 291–60 (CH ₃ COOH)
291 = M–85 (Ring D)	230 = 290–60 (CH ₃ COOH)

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, zeigt das Signal der 21-Methylgruppe im Di-O-acetyl-stapelogenin (**2**) eine ganz ähnliche Lage wie bei den ähnlich gebauten Stoffen **8**, **9** und **11**. Im Tetrahydroderivat **6** liegt es bei ca. 0,2 ppm höherem Feld. Eine ganz ähnliche Lage, allerdings mit merklich grösserer Kopplungskonstante, zeigt es bei der analog substituierten Verbindung **10**.

5. Besprechung der Massenspektren. – 5.1. *Anionenspektrum von Stapelogenin (1)* (Fig. 8): Von Stapelogenin (**1**) konnte auch ein Anionenspektrum aufgenommen werden¹⁶⁾. Die stärkste Spitze liegt bei m/e 345 = M–1; auch die um 18 Einheiten (H₂O) niedrigere Spitze bei m/e 327 ist deutlich sichtbar.

5.2. *Kationenspektren von Stapelogenin (1), Dideuterostapelogenin und der Modellsubstanzen 15, 16, 17 und 18*: Im Massenspektrum des Stapelogenins ist die Molekelspitze (M = 346) deutlich. Die stärkste Spitze liegt bei m/e 318 = M–28. Die genaue Ausmessung zeigt, dass sie einer Partikel C₁₉H₂₆O₄ entspricht, bei deren Bildung somit nicht CO, sondern Äthylen abgespalten wurde. Eine weitere starke Spitze liegt bei m/e 286 = M–60 und dürfte dem Verlust von Essigsäure entsprechen (vgl. metastabiles Ion bei m/e 236,5). Diese Partikel verliert kein Äthylen mehr, sondern Wasser unter Bildung von m/e 268. Es finden somit gleich zu Anfang zwei verschiedene Zerfallsreaktionen statt. Von diagnostischem Wert ist aber vor allem der Verlust von Äthylen. Ein solcher Vorgang wird gelegentlich bei Retro-DIELS-ALDER-Prozessen beobachtet

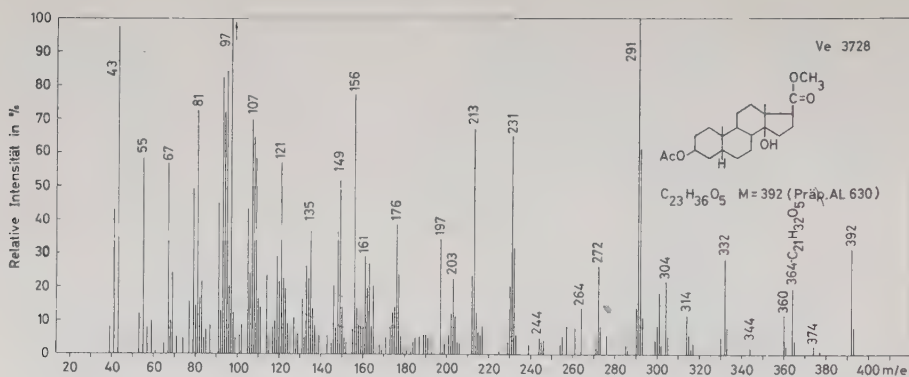


Fig. 14. Massenspektrum von 3β -Acetoxy- 14β -hydroxy- 5β -ätiansäure-methylester (**16**),
Präp. AL 630, Smp. 1540^{19})

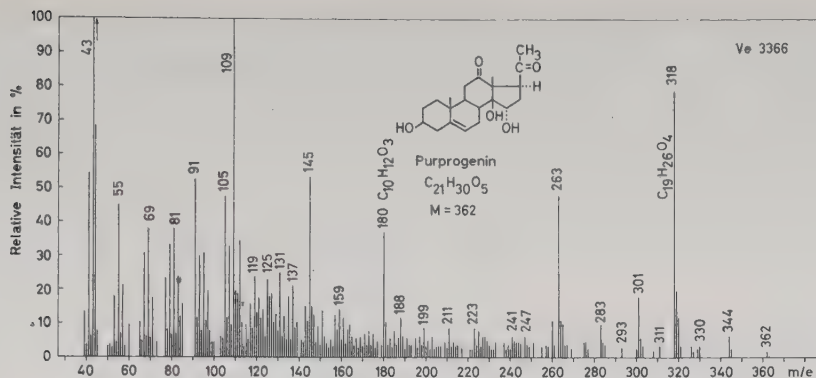
Metastabile Ionen: Ber. $364 \rightarrow 304 + 60$ m^* 253,9 Gef. 254
 „ $392 \rightarrow 291 + 101$ m^* 215,0 „ 215,1
 „ $304 \rightarrow 272 + 32$ m^* 243,6 „ 243,8
 „ $231 \rightarrow 213 + 18$ m^* 196,4 „ 196,5
 „ $332 \rightarrow 231 + 101$ m^* 160,7 „ 160,9

Versuchsweise Zuordnung:

$392 = M^+$	$304 = M-28-60$
$374 = M-18 (H_2O)$	$292 = M-100$
$364 = C_{21}H_{32}O_5 = M-28 (C_2H_4)$	$291 = M-101 (\text{Ring D})$
$360 = M-32 (CH_3OH)$	$272 = 304-32$
$344 = \dots$	$232 = M-60-100$
$332 = M-60 (CH_3COOH)$	$231 = M-60-101$
$314 = M-60-18 (H_2O)$	$213 = M-60-101-18$
	$203 = \text{evtl. } C_{15}H_{23}$

[32], bei Steroiden ist er selten²⁴). Hingegen wurden deutliche $M-28$ -Spitzen, die auf Äthylenverlust deuten, kürzlich bei einigen 14β -Hydroxy- 20 -oxo-pregnan-Derivaten beobachtet, so bei Drevogenin P (**12**) und seinen Estern [8] und dem analog gebauten 17α H-Desacyl-kondurangogenin-A (**13**) und seinen Estern [9], sowie beim Digipurpurogenin-II (**14**) [9]. TSCHESCHE und Mitarbeiter [9b] haben angenommen, dass in der Gruppierung **19** dabei die C-Atome 15 und 16, entspr. Schema a in Formel **19**, eliminiert werden und dafür den Mechanismus **20** $\rightarrow$ **21** vorgeschlagen. Obgleich ein strenger Beweis fehlt glauben wir, dass ihr Vorschlag prinzipiell richtig ist. Sie haben bisher nur die Spektren von Stoffen mit zusätzlicher 12β -Hydroxygruppe publiziert. Zur Kontrolle, dass diese bei der Reaktion nicht beteiligt ist und dass es sich beim Verlust der 28 Masseneinheiten tatsächlich um Äthylen handelt, haben wir noch das Keton **15** synthetisiert. Auch dieses zeigte im Massenspektrum (Fig. 13) sehr deutlich die Spitze bei $M-28 = 348$. Die Vermessung zeigte, dass sie einem Ion $C_{21}H_{32}O_4$ entspricht, also tatsächlich Äthylen abgespalten worden ist. Eine $M-28$ -Spitze, die dem Ion $C_{21}H_{32}O_5$, also dem Verlust von Äthylen entspricht, wurde bemerkenswerterweise auch im Spektrum des Esters **16** erhalten (Fig. 14), und Purprogenin (**17**)²³

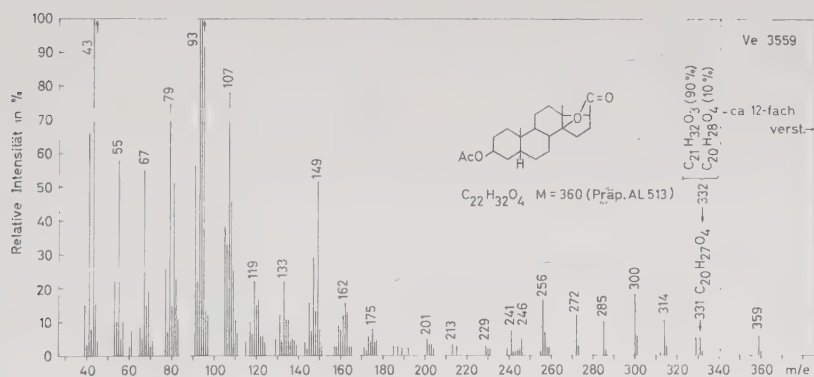
²⁴) Den Verlust von Wasser und Äthylen aus prim. Alkoholen und ihren Estern beschreiben McLafferty [37] sowie Spitteller & Spitteller [38]; Äthylenverlust bei Estern von Aminosäuren vgl. Biemann *et al.* [39], und bei Isoheptensäurenitrilen vgl. Beugelmans [40].

Fig. 15. Massenspektrum von Purprogenin (**17**), Smp. 247–251°¹⁹⁾ 25)

Metastabile Ionen: Ber. 318 $\rightarrow$ 180 + 138 m^* 102,4 Gef. 102,2
 „ 212,8

Versuchsweise Zuordnung:

362 = M^+	283 = 301–18 (H_2O)
344 = $M-18$ (H_2O)	263 = 318–55 (C_3H_5O)
326 = $M-18-18$	180 $C_{10}H_{12}O_3$ = 318–138
318 $C_{19}H_{26}O_4$ = $M-44$ (C_2H_4O)	145 = evtl. $C_{11}H_{13}$
301 = 344–43 (CH_3CO)	

Fig. 16. Massenspektrum von 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-lacton (**18**), Präp. AL 513, Smp. 166–168°¹⁹⁾

Metastabile Ionen: Ber. 360 $\rightarrow$ 300 + CH_3COOH m^* 250 Gef. 250
 „ 332 $\rightarrow$ 272 + CH_3COOH m^* 223 „ 223
 „ 300 $\rightarrow$ 285 + CH_3 m^* 271 „ 271
 „ 207,5

Versuchsweise Zuordnung:

360 = M^+ (sehr schwach)	314 = $M-28-18$
359 = $M-1$	300 = $M-60$ (CH_3COOH)
332 $C_{21}H_{32}O_3$ = $M-28$ (CO ca. 90%)	285 = 300–15 (CH_3)
$C_{26}H_{28}O_4$ = $M-28$ (C_2H_4 ca. 10%)	272 = 332–60 (CH_3COOH)
331 = $C_{20}H_{27}O_4$ = $M-1-28$ (C_2H_4)	256 = $M-60-44$ (CO_2)
329 = $M-1-30$	241 = 256–15

²⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. D. SATOH, Shinogi Research Laboratories Osaka, Japan, auch hier bestens für das Präparat.

Tabelle 1. Vergleich der wichtigsten Signale in den NMR.-Spektren von **2** und **6** mit denjenigen von 4 Modellsubstanzen bekannter Struktur

(δ-Werte in ppm für Tetramethylsilan als Nullwert)

Stoff	19-CH ₃	21-CH ₃	-OAc	-OAc	18-CH ₂	3α-H u. 11β-H od. 12α-H	20-H	Quelle bzw. Literatur
2	1,05/s	1,41/s	2,03/s	2,06/s	3,93; 4,03 symmetr. Quartett $J_{AB} = 8,5 \text{ Hz}$	3α, 12α ca. 4,57 ca. 4,92	—	Fig. 5
6	0,81/s	1,22/d $J = 6,3 \text{ Hz}$	2,02/s	2,08/s	3,77; 4,00 einseitig modifiz. AB-System $J_{AB} = 9,0 \text{ Hz}$	3α, 12α ca. 4,77	ca. 3,85	Fig. 6
8	0,87/s	1,46/s	1,96/s	2,00/s	3,65; 3,83 AB-Quartett $J_{AB} = \text{ca. } 9 \text{ Hz}$	3α, 11β ca. 4,73	—	Nr. 20236 ²⁶⁾
9	1,23/s	1,49/s	2,03/s	—	3,73; 3,93 AB-Quartett $J_{AB} = 8 \text{ Hz}$			[2b]
10	0,99/s	1,20/d $J = 6,3 \text{ Hz}$	1,97/s	2,06/s	3,45; 3,75 einseitig modifiz. AB-Quartett ²⁷⁾	ca. 4,91	ca. 4,7?	Nr. 10127 ²⁸⁾
11		1,37/s			ca. 3,77 $J_{AB} = 9,5 \text{ Hz}$			[7]

(Fig. 15) zeigte erwartungsgemäss eine Spitze bei *M*-44, die dem Ion $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, also Abspaltung von Acetaldehyd entspricht. Dass diese Reaktion sehr stark von den Substituenten abhängig ist, zeigt das Spektrum des Lactons **18** (Fig. 16). Obwohl hier ein 6-Ring-Prozess (siehe Deutungsversuche) unter Abspaltung von Äthylen und Bildung eines Ketons leicht formulierbar ist $\mathbf{37} \rightarrow \mathbf{38}$, findet dieser Vorgang nur in sehr untergeordnetem Ausmass statt. Im Spektrum von **18** (Fig. 16) ist bei 332 (*M*-28) nur eine sehr schwache Spitze sichtbar, und diese besteht ausserdem zu ca. 90% aus dem Ion $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$, das unter CO-Verlust entstanden ist, und nur ca. 10% entsprechen dem Ion $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Dafür ist allerdings eine stärkere Spitze bei *m/e* = 331 sichtbar, die dem Ion $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4$ entspricht, also durch Verlust von Äthylen und einem H-Atom entstanden ist. In den Spektren der Stoffe **12**, **13** und **14** sowie ihrer Ester ist der

²⁶⁾ Präp. AS-536/2 (Dr. J. KALVODA), aufgenommen im Physikalaboratorium der CIBA-AKTIENGESELLSCHAFT AG, Basel, in CDCl_3 bei 100 MHz. Wir danken Herrn Dr. K. HEUSLER für die Überlassung dieses Spektrums. Es zeigte ferner ein sehr deutliches Dublett von Dubletten bei 2,49, 2,54, 2,61 und 2,66 ppm ungewisser Herkunft (evtl. 17α-H).

²⁷⁾ Vielleicht teilweise Kopplung nach C-20.

²⁸⁾ Aufgenommen im Physikalaboratorium der CIBA-AKTIENGESELLSCHAFT AG, Basel, in CDCl_3 bei 60 MHz. Wir danken Herrn Dr. K. HEUSLER für die Überlassung dieses Spektrums.

Verlust von Äthylen nur in relativ geringem Masse feststellbar, viel gewichtiger ist die Spaltung nach Schema b (Formel 19) unter Bildung von *M*-85, die von TSCHESCHE und Mitarbeitern [9b] entsprechend $22 \rightarrow 23 \rightarrow 24$ formuliert wird²⁹⁾. Die vorgeschlagenen Mechanismen erklären, warum Prozess a streng stereospezifisch ist [8] [9b] und nur stattfindet, wenn die HO-Gruppe an C-14 und die Seitenkette an C-17 β -ständig angeordnet sind, während Prozess b auch in der 17β H-Reihe gut verlaufen kann. Prozess b ist aber von den anderen Substituenten abhängig, denn im Spektrum des Ketons 15 ist die Spitze relativ schwächer. Eine analoge Spaltung nach Schema b (Formel 19) zeigt auch der Ester 16 (*M*-101 in Fig. 14), während Purprogenin offenbar in anderer Weise gespalten wird (*M*-19 in Fig. 15).

5.3. *Deutungsversuche:* Wie oben gesagt, lassen sich die Massenspektren am leichtesten deuten, wenn man annimmt, dass Stapelogenin im Massenspektrometer auf zwei verschiedenen Wegen zerfällt; der eine beginnt mit der Abspaltung von Äthylen und der zweite mit dem Verlust von Essigsäure.

5.3.1. *Abspaltung von Äthylen:* Für die Abspaltung von Äthylen bei den Ketonen vom Typus 15 ist ausser dem von TSCHESCHE und Mitarbeitern [9b] vorgeschlagenen 8-Ring-Prozess $20 \rightarrow 21$ auch noch ein anderer denkbar. Sollte beim Verdampfen in der Ionenquelle ein Teil des Hydroxyketons 19 in das Halbketal 25³⁰⁾ übergehen, so wäre zu erwarten, dass in einem dem 8-Ring-Mechanismus ähnlichen, sehr günstigen 6-Ring-Prozess [33] [34] (vgl. Formel 25) dasselbe Fragment-Ion 21 entstehen könnte. Im Stapelogenin liegt nach unserem Formelvorschlag 1 ein Derivat eines 14β -Hydroxy-20-oxo-pregnans vor, bei dem der genannte 6-Ring preformiert ist und bei dem die Abspaltung von Äthylen, die hier durch Vermessung des Bruchstückes *M*-28 bewiesen ist, entsprechend dem Übergang $26 \rightarrow 27$ besonders begünstigt sein sollte.

5.3.2. *Abspaltung von Essigsäure:* Der zweite Prozess, die Bildung von *M*-60 = $C_{19}H_{26}O_2$ (Fig. 9), könnte ganz oder teilweise durch die Reaktion $28 \rightarrow 29$ eingeleitet werden, in Analogie zu dem von BIEMANN [23], AUDIER *et al.* [35a], MUTZENBECHER *et al.* [35b] sowie PELAH *et al.* [36] genau untersuchten Verhalten von Ketalen. Das so entstandene Ion 29 entspricht einem Typus, von dem bekannt ist, (vgl. p. 228, Vol. 2 in [24]), dass er zum Verlust von Essigsäure neigt. In unserem Fall könnte dies auf verschiedenen Wegen geschehen, wobei das entstehende Fragment-Ion *M*-60 aber offenbar weiter noch 1 oder 2 Mol. Wasser verlieren kann unter Bildung der Partikel $m/e = 268$ und 250, die beide im Spektrum sichtbar sind und von denen die letztgenannte auf Grund der Vermessung (vgl. Fig. 9) den erwarteten Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{22}$ darstellt. Hierbei ist zu beachten, dass im Spektrum des deuterierten Stoffes (Fig. 10) im *M*-60-Gebiet zwei nahezu gleich starke Spitzen bei $m/e = 287$ und 288 auftreten. Falls der Essigsäureverlust gesamthaft über das Ion 29 verläuft, muss daher angenommen werden, dass dieses auf mindestens 2 Wegen weiter zerfällt, wobei ca. 50% eines Deuteriums mit dem Acetoxyrest abgehen. Falls sich eine OD-Gruppe wie angenommen an C-12 befindet, wäre eine teilweise Beteiligung derselben denkbar. Die ursprüngliche $m/e = 268$ -Spitze (*M*-16-18) des Stapelogenins (Fig. 9) liegt im

²⁹⁾ Die Abspaltung von Ring D ist eine oft beobachtete Reaktion bei Steroiden, vgl. BIEMANN (p. 339 bei [23]), BUDZIKIEWICZ *et al.* (p. 94 u. 97, Vol. 2 [24], und weitere Lit. daselbst).

³⁰⁾ In Chf-Lösung ist im NMR.-Spektrum des Hydroxyketons 15 (Fig. 7) kein Halbketal 25 nachweisbar. Die Bildung solcher Stoffe ist bekanntlich stark von den Bedingungen abhängig und wird z. B. durch katalytische Mengen von Säure ausserordentlich beschleunigt.

deutერიerten Stoff (Fig. 10) jedoch vorwiegend bei 269, diese Partikel enthält also erwartungsgemäss noch ein Deuterium.

Die Abspaltung der Essigsäure könnte beim Stapelogenin **1** aber teilweise auch nach dem Schema **30** → **31** → **32** erfolgen. Falls dieser Mechanismus allein für den Verlust der Essigsäure verantwortlich wäre, würde er stark für die Anwesenheit einer HO-Gruppe in 12-Stellung beim Stapelogenin sprechen. Es müsste dann aber im deutერიerten Produkt nur noch die $m/e = 287$ -Spitze auftreten. Da die Spitze bei 288 jedoch fast gleich stark ist, so kann der Zerfall des Stapelogenins bestenfalls nur zu ca. 50% nach dem Schema **30** → **31** → **32** erfolgen.

5.4. *Massenspektrum von Di-O-acetyl-stapelogenin (2)* (Fig. 11): Im Spektrum dieses Stoffes ist die Äthylenabspaltung nach Schema a (Formel **19**) durch Vermessung der Spitze bei m/e 402 — $M-28$ entspr. dem Ion $C_{23}H_{30}O_6$ bewiesen. Erwartungsgemäss sind auch zwei weitere zugehörige Spitzen bei m/e 342 = 402–60 und m/e 282 = 342–60 sichtbar. Dass auch hier die zweite Zerfallsreaktion (Formel **28a** → **29a** → $M-60$) stattfindet, sogar in besonders hohem Masse, ist aus der Tatsache ersichtlich, dass ein dreifacher Verlust von je 60 Masseneinheiten zu beobachten ist unter Bildung der Spitzen $m/e = 370, 310$ und 250, von denen die letztgenannte besonders stark ist und auf Grund der Vermessung wieder den Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{22}$ darstellt³¹⁾. Von Interesse ist ferner das Auftreten von zwei Spitzen, einer schwachen bei m/e 388 (vermutlich $M-42$) sowie einer stärkeren bei m/e 360 (= 402–42), durch metastabiles Ion belegt (vgl. Fig. 11), die auf Abspaltung von Keten deuten. Analoge Spitzen wurden in den Spektren von **1**, **12**, **13**, **14** und **15** nicht beobachtet.

5.5. *Massenspektrum von Tetrahydrostapelogenin (5)*³²⁾: Das Massenspektrum dieses Stoffes unterscheidet sich erwartungsgemäss stark von demjenigen von **1** (Fig. 9). Die dem Molekel-Ion entspr. Spitze (350) ist äusserst schwach. Die stärkste Spitze bei $m/e = 332$ entspr. $M-18$, durch Vermessung als $C_{21}H_{32}O_3$ gesichert. Die anschliessend bei $m/e = 316$ gefundene starke Spitze entspricht nach Vermessung einem Ion $C_{21}H_{32}O_2$. Wir glauben, dass sie durch H_2O -Verlust von einer Verunreinigung $C_{21}H_{34}O_3$ stammen könnte, die durch die Hydrogenolyse bei der Bereitung von **5** neben diesem entstanden ist, bei der Kristallisation von **5** aber nicht entfernt wurde. Dafür spricht die Tatsache, dass im Massenspektrum des Di-O-acetylderivates **6**, das sich durch Kristallisation offenbar besser reinigen liess, sich keine Spitzen finden, die sich auf einen Grundkörper $C_{21}H_{34}O_3$ oder $C_{21}H_{32}O_2$ beziehen lassen. Die weitere sehr starke Spitze bei $m/e = 288$ ($C_{19}H_{28}O_2$) entspricht auf Grund des metastabilen Ions (gef. 250,5) der Reaktion $332 \rightarrow 288$ unter Verlust von Acetaldehyd. Diese Reaktion dürfte einer Spaltung entspr. Schema c (Formel **33**) gleichkommen, in Analogie zur Abspaltung von Formaldehyd aus Tetrahydrofuran nach DUFFIELD *et al.* [41]³³⁾. Die positive Ladung verbleibt dabei vorwiegend auf der 288-Partikel. Die relativ schwache Spitze bei m/e 286 könnte dem Übergang $332 \rightarrow 286$ entsprechen, also der

³¹⁾ Beim freien Stapelogenin ist die Spitze bei $m/e = 286$ ($M-60$) viel stärker als 250. Dies ist verständlich, da der Verlust von Essigsäure bei Acetoxyderivaten leichter erfolgt als der Wasserverlust bei analogen Hydroxyverbindungen.

³²⁾ Das verwendete Präparat war nicht ganz rein, es wird daher keine Figur gegeben.

³³⁾ Massenspektren von Furanderivaten und anderen O-Heterocyclen geben REED & REID [42] sowie BARNES & OCCOLOWITZ [43] an.

Abspaltung von Äthanol, obwohl eine solche sonst selten beobachtet wird³⁴⁾. Eine weitere deutliche Spitze bei $m/e = 270$ kann als 288–18 gedeutet werden.

5.6. *Massenspektrum von Di-O-acetyl-tetrahydrostapelogenin (6) (Fig. 12:)* Im Spektrum dieses Stoffes ist das Molekel-Ion ($m/e = 434$) wieder nur sehr schwach. Die Spitze bei $m/e = 416$ (M-18) ist deutlich sichtbar. Am stärksten ist hier aber die Spitze bei $m/e = 356$, deren Bildung nach 416–60 (Essigsäure) durch ein metastabiles Ion (305 in Fig. 12) belegt ist. Die schwache Spitze bei $m/e = 374$ ist vermutlich als 416–42 (Abspaltung von Keten) zu deuten. Auch hier findet sich ausserdem eine starke Spitze bei $m/e = 312$, die einer Reaktion $356 \rightarrow 312$ unter Abspaltung von Acetaldehyd (44) entspricht und die durch ein zugehöriges metastabiles Ion bei $m/e = 273,7$ (Fig. 12) gesichert wird. Die relativ starke Spitze bei $m/e = 328$ könnte auf den ersten Blick die Reaktion $356 \rightarrow 328$ (Abspaltung von Äthylen) vermuten lassen. Ein entsprechend metastabiles Ion bei 302 ist aber nicht feststellbar. Hingegen findet sich ein metastabiles Ion bei 289, das stark dafür spricht, dass die 328-Spitze auf Grund der Reaktion $374 \rightarrow 328$ (Abspaltung von Äthanol) entstanden ist. Dieselbe Reaktion ist etwas weniger ausgeprägt, wie oben erwähnt, auch im Massenspektrum vom freien Tetrahydrostapelogenin (5) beobachtet worden.

5.7. *Spitzen kleiner Massen:* In den Spektren von **1**, **2**, **5** und **6** treten eine ganze Anzahl von Spitzen kleinerer Massen auf, die wenig spezifisch sind, von denen aber einige doch bei 3-Hydroxysteroiden besonders deutlich sind. Sie werden hier nicht weiter besprochen. Hervorzuheben im Spektrum des Stapelogenins (**1**) ist aber die deutliche Spitze bei $m/e = 138$. Sie dürfte einem Ion **35** entsprechen, das seine Entstehung einer Retro-DIELS-ALDER-Reaktion nach dem Schema **34** $\rightarrow$ **35** verdankt. Dafür spricht, dass diese Spitze im deuterierten Produkt (Fig. 10) nach $m/e = 139$ verschoben ist und weder im Tetrahydroderivat **5** noch im acetylierten Produkt **2** auftritt. Im Spektrum des letztgenannten Stoffes **2** (Fig. 11) ist aber erwartungsgemäss eine deutliche Spitze bei $m/e = 120$ sichtbar, die wenigstens teilweise vom Ion **36** herühren könnte. Eine entsprechende Spitze tritt beim Cholesterin [45] nicht auf. Das Auftreten von Spaltstücken, die der genannten Reaktion **34** $\rightarrow$ **35** entsprechen, scheint stark von den weiteren Substituenten in den Ringen C und D abzuhängen. Im Spektrum von Purprogenin (Fig. 15) ist bei $m/e = 138$ keine bemerkenswerte Spitze sichtbar, wohl aber eine starke Spitze bei 180. Dass sie der Reaktion $318 \rightarrow 180 + 138$ entspricht, wird durch ein metastabiles Ion bestätigt. Die Vermessung der zwei Spitzen $318 = C_{19}H_{26}O_4$ und $180 = C_{10}H_{12}O_3$ zeigt, dass es sich bei der abgespaltenen Partikel um $138 = C_9H_{14}O$ handelt, was genau der Zusammensetzung des Ions **35** entspricht.

6. Diskussion der Resultate. – Obwohl ein strenger Beweis fehlt, spricht die Gesamtheit der Resultate stark dafür, dass die für Stapelogenin vorgeschlagene Struktur **1** im Prinzip richtig ist. Unsicher ist vor allem die Lage der in 12β -Stellung angenommenen HO-Gruppe. Dazu kann folgendes bemerkt werden: Wenn die unter 5.7. gegebene Deutung der im Massenspektrum von Stapelogenin beobachteten $m/e = 138$ -Spitze als Ion der Form **35** richtig ist, kann sie sich nicht in den Ringen A und B befinden. Die sicher nachgewiesene Abspaltung von Äthylen zeigt ferner, dass

³⁴⁾ Eine Spitze bei m/e 268, die dem analogen Übergang $314 \rightarrow 268$ (Abspaltung von Äthanol) entsprechen würde, fehlt.

sie auch nicht an C-15 und C-16 sitzen kann. Als Haftstelle verbleiben nur C-11 und C-12. Wegen der leichten Acetylierbarkeit scheidet 11 β -Stellung aus. Von den verbleibenden 3 Stellungen 11 α , 12 α und 12 β scheint uns die letztgenannte am wahrscheinlichsten. Sie ist auch am besten mit der Lage des 19-Methylsignals in den NMR.-Spektren vereinbar (vgl. ZÜRCHER [44]). Die anderen beiden Möglichkeiten (11 α und 12 α) können aber nicht ausgeschlossen werden.

Jedenfalls dürfte Stapelogenin ein Pregnanderivat von neuartigem Bau sein. Pregnanderivate mit 18,20-Epoxyringen sind zwar in Apocynaceen verschiedentlich beobachtet worden [2] [46] und analoge Alkaloide finden sich in dieser Familie sehr reichlich [47]; es fehlt ihnen aber durchwegs die Substitution mit Sauerstoff in 14-Stellung. 14 β -Hydroxypregnan-Derivate finden sich umgekehrt in Asclepiadaceen reichlich [48], sie tragen jedoch immer eine unsubstituierte 18-Methylgruppe. Im Stapelogenin **1** ist erstmals ein Vertreter gefunden worden, in dem beide C-Atome (14 und 18) oxygeniert sind.

Wir danken Herrn Dr. W. STÖCKLIN für seine Hilfe bei der Korrektur.

Experimenteller Teil

Di-O-acetyl-stapelogenin (2). 18,9 mg Stapelogenin (Präp. UE 1b, Smp. 295–300°; reinstes Präparat) in 0,75 ml abs. Pyridin + 0,52 ml Acetanhydrid wurden 48 Std. bei 28–30° stehen gelassen. Zerlegen mit Eis und Wasser, Ausschütteln mit Chloroform-Äther (1:3), Waschen mit verd. HCl und Sodalösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen gab 23,8 mg farbloses Harz. Dieses zeigte auf der Dünnschichtplatte an SiO₂ (Kieselgel G, «MERCK») in den Systemen Äthylacetat-Cyclohexan-(7:3) und Chloroform-Alkohol-Aceton-(8:1:2) nach Entwickeln durch ca. 5 Min. Erhitzen auf 100° und Sprühen mit 20-proz. *p*-Toluolsulfonsäure in Alkohol 3–5 Flecke, wobei neben dem Hauptfleck (UE 2c; Rf = 0,485) noch ein weiterer relativ starker Fleck (UE 2a; Rf = 0,232) auftrat. Beide gaben bei obiger Entwicklung braunrote Färbung, nach Stehen langsam in violett übergehend. Sie wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie in letztgenanntem System getrennt, wobei zum Sichtbarmachen ein Fluoreszenzindikator zugesetzt wurde³⁵⁾. Das aus der Ue-2c-Zone eluierte Material (10,7 mg farbloses Harz) verhielt sich genau gleich. Aus diesem Grund wurde das Material beider Zonen wieder vereinigt (14,4 mg). Da es bei der Kontrolle mit Dünnschichtchromatographie immer noch Spuren von Verunreinigung zeigte, wurde es nochmals mit präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. So wurden 9,0 mg UE 2 gewonnen, das nur noch die Flecke UE 2c und UE 2a zeigte; es diente zum Protonenresonanz- sowie zum Massenspektrum. Das aus der Zwischenzone eluierte Material (4,2 mg) zeigte neben UE 2c und UE 2a noch ca. 10% einer unbekannten Begleitsubstanz; es diente zur Hydrierung (s. unten).

Eine zweite Portion von 12,1 mg Stapelogenin (Präp. UE 1a, Smp. 305–310°, etwas weniger rein) wurde analog behandelt und lieferte 14,7 mg Rohprodukt, aus dem nach präparativer Dünnschichtchromatographie 8,6 mg reines UE 2 (amorph) resultierte, das wieder nur noch die zwei Flecke UE 2c und UE 2a gab. Es wurde zum Hydrieren verwendet (s. unten). Ein weiterer analoger Versuch mit 9,5 mg Stapelogenin (Präp. UE 1c, Smp. 278–285°) gab noch 6,2 mg gereinigtes UE 2 (amorph).

Tetrahydrostapelogenin (5). 3,400 mg Stapelogenin (Präp. UE 1b vom Smp. 295–300°) wurden in 2 ml Eisessig mit dem vorhydrierten Pt aus ca. 8 mg PtO₂ 24 Std. bei 22° hydriert. Die Aufnahme betrug 0,49 ml H₂ (22° und 734 Torr), entspr. 2,04 Mol. H₂. Aufnehmen in Chloroform-Äther-(3:1), Waschen mit Wasser, KHCO₃ und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen gab farblose Nadeln, Smp. 215–220°. Dieses Präparat UE 3a diente zum Massenspektrum, es zeigte im Dünnschichtchromatogramm an SiO₂ (Kieselgel G, «MERCK») im System Chloroform-Alkohol-Aceton-

³⁵⁾ Verwendet wurden pro 30 g Kieselgel H 10 mg 3-Hydroxy-pyren-5,8,10-trisulfonsaures Natrium [49]. Wir danken Prof. Dr. S. PETERSEN, Farbenfabrik Bayer, Leverkusen, auch hier für die Überlassung des Materials.

(9:1:1) nur *einen* Fleck ($R_f = 0,22$). Das Material aus der Mutterlauge zeigte neben diesem Hauptfleck noch zwei weitere Flecke mit $R_f = 0,133$ und $0,34$. Alle drei gaben bei Entwicklung durch Erhitzen und Sprühen mit *p*-Toluolsulfonsäure intensiv gelbe Färbungen, nach Stehen färbte sich der Hauptfleck UE 3 braungelb. Dieses Material diente zur Acetylierung (s. unten).

Eine weitere gleiche Hydrierung mit 14,864 mg Stapelogenin (Präp. UE 1a vom Smp. 305–310°; Kristalle zweiter Qualität) gaben 11,2 mg Rohprodukt. Dieses gab 3,7 mg Kristalle (Präp. UE 3b) vom Smp. 218–220°, $[\alpha]_D^{25} = +31,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,14$ in Me); weitere 3,9 mg Kristalle vom Smp. 210–214° (Präp. UE 3c) zeigten auf der Platte im obigen System neben dem Hauptfleck UE 3 noch einen im UV. nach Sprühen mit *p*-Toluolsulfonsäure intensiv gelbgrün fluoreszierenden zweiten Fleck ($R_f = 0,51$). Die Kristalle (Präp. UE 3a und UE 3b) dienten zum IR.-Spektrum; zur Acetylierung wurden 3,9 mg Kristalle (Präp. UE 3c) und 3,5 mg Mutterlauge verwendet.

Di-O-acetyl-tetrahydrostapelogenin (6): – a) *Aus 5 durch Acetylierung*: 3,6 mg krist. Tetrahydrostapelogenin **5** (Präp. UE 3a/UE 3b, Smp. 215–220°) wurden mit 1,2 ml abs. Pyridin und 0,1 ml Acetanhydrid 24 Std. bei 28–30° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie oben ergab 3,8 mg farbloses Neutralprodukt. Es zeigte im Dünnschichtchromatogramm von SiO₂ (Kieselgel G, «MERCK») mit Fluoreszenzindikator³⁵) im System Chloroform-Alkohol-Aceton-(96:2:2) neben dem Hauptfleck UE 4b ($R_f = 0,43$) noch zwei weitere schwach auftretende Begleitsubstanzen UE 4a ($R_f = 0,244$) und UE 4c ($R_f = 0,57$). Dieselben drei Stoffe liessen sich auch im System Äthylacetat-Cyclohexan-(7:3) nachweisen, mit den R_f -Werten 0,435; 0,32 und 0,54. Es wurde durch präp. Dünnschichtchromatographie im erstgenannten System getrennt. Die UE-4b-Zone lieferte nach Eluierung mit Chloroform 2,9 mg neutrales Rohprodukt, das auf der Platte nur den UE-4b-Fleck zeigte und auch nach Massenspektrum fast rein war. Es kristallisierte nach mehrwöchigem Stehen und gab aus Äther-Pentan bei –14° farblose Nadeln, Smp. 135–150°, die zum Impfen verwendet wurden. Eine weitere Portion (3,9 mg Kristalle von Präp. UE 3c und 3,5 mg Mutterlauge UE 3) wurde analog behandelt und lieferte 8,6 mg Rohprodukt, aus dem nach präp. Dünnschichtchromatographie 2,9 mg reines UE 4b (Kristallisation s. bei b) und 3,8 mg eines Gemisches von UE 4b/UE 4c gewonnen werden konnte.

b) *Aus 3 durch Hydrierung*: 11,913 mg Di-O-acetyl-stapelogenin (farbloses Harz) wurden in 2 ml Eisessig mit dem vorhydrierten Pt aus 25 mg PtO₂ wie oben hydriert. Die Aufarbeitung lieferte 11,2 mg neutrales Rohprodukt, das wieder dieselben drei Flecke zeigte, wobei hier UE 4c stärker als UE 4a vertreten war. Die Trennung durch präp. Dünnschichtchromatographie im System Äthylacetat-Cyclohexan-(7:3) gab vorerst 5,1 mg UE 4b (amorph), das nur noch *einen* Fleck zeigte. Die UE-4c-Zone lieferte 2,8 mg rohes Material, das im Massenspektrum kein brauchbares Resultat lieferte. Die 5,1 mg UE 4b gaben aus Äther-Pentan 2,7 mg Kristalle, Smp. 138–145°, die sich als fast reines **6** erwiesen.

In einem zweiten Ansatz von 12,167 mg Di-O-acetyl-stapelogenin erhielten wir nach analoger Behandlung 12,3 mg neutrales Rohprodukt, aus dem nach präp. Dünnschichtchromatographie 10,2 mg rohes UE 4b gewonnen werden konnte. Dieses wurde mit dem reinen **6** aus Versuch a) vereint und lieferte nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan 6,2 mg farblose Nadeln, Smp. 145–150°, $[\alpha]_D^{25} = -2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,25$ in Chf), nach Dünnschichtchromatographie und Misch-Smp. identisch mit den auf Weg a) bereiteten Kristallen. Dieses Präparat diente zum NMR.-, IR.- und Massenspektrum.

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -pregnan-20-on (15). 159,4 mg Mono-O-acetyl-digitoxigenin (Smp. 222–225°) wurden nach beschriebener Methode [45] zum 3 β -Acetoxy-14 β , 21-dihydroxy-20-oxo-5 β -pregnan abgebaut. Anschliessend wurden 70 mg rohes 3 β -Acetoxy-14 β , 21-dihydroxy-20-oxo-5 β -pregnan nach früherer Vorschrift [46] mit 100 mg frisch kristallisiertem Tosylchlorid im Hochvakuum $\frac{1}{2}$ Std. bei 25–30° getrocknet, dann gelöst in 1 ml eines Gemisches von 10 Vol.-% abs. Pyridin und 90 Vol.-% trockenem, alkoholfreiem Chloroform und 12 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Chf-Äther-(1:3) verdünnt und die organische Phase mit 2N HCl, Wasser, 2N Sodalösung bei 0° und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 118 mg rohes Tosylat, das mit der Lösung von 150 mg Natriumjodid in 4 ml Aceton 5 Min. leicht gekocht wurde (Fällung von Na-Tosylat). Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand mit ca. 1 ml Eisessig übergossen (Jod-Ausscheidung). Es wurde ein wenig Zn-Staub zugegeben und bis zur Entfärbung leicht geschüttelt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand

mit Wasser und Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 34 mg Rohprodukt, das nach präp. Dünnschichtchromatographie mit Fluoreszenzindikator³⁵) im System Äthylacetat-Cyclohexan-(5:1) 18 mg reines Methylketon (amorph) lieferte. Aus Äther-Pentan konnten 10,2 mg farblose Nadeln vom Smp. 148–152°, $[\alpha]_D^{22} = +37,2^\circ \pm 1,8^\circ$, kristallisiert werden. Das Material (Präp. UE 9) diente zum Massenspektrum (Fig. 13), NMR.-Spektrum (Fig. 7) und zur Bestimmung der Rotationsdispersion¹⁰⁾³⁶⁾. Letztere zeigte einen positiven COTTON-Effekt: $a = +39,1$ in Dioxan [52] [53], mit Gipfel bei 306 nm und $[\alpha]_D = +720^\circ \pm 5^\circ$, sowie Tal bei 266 nm und $[\alpha]_D = -320^\circ \pm 50^\circ$.

Vermessene Spitzen von Massenspektren

Stapelogenin (1) (Fig. 9)

M	Gef.	$346,2160 \pm 0,0020$	$C_{21}H_{30}O_4$	Ber.	$346,2143^{20)}$
M-18	„	$328,2043 \pm 0,0017$	$C_{21}H_{28}O_3$	„	328,2038
M-28	„	$318,1841 \pm 0,0020$	$C_{19}H_{26}O_4$	„	318,1831
M-60	„	$286,1942 \pm 0,0028$	$C_{19}H_{26}O_2$	„	286,1932
M-96	„	$250,1718 \pm 0,0025$	$C_{19}H_{22}$	„	250,1721
M-201	„	$145,1020 \pm 0,0014$	$C_{11}H_{13}$	„	145,1017

Di-O-acetyl-stapelogenin (2) (Fig. 11)

M	Gef.	$402,2010 \pm 0,0040$	$C_{23}H_{30}O_6$	Ber.	$402,2042$
M-60	„	$370,2168 \pm 0,0037$	$C_{23}H_{30}O_4$	„	370,2144
M-180	„	$250,1712 \pm 0,0025$	$C_{19}H_{22}$	„	250,1721
M-180	„	$250,1712 \pm 0,0025$	$C_{19}H_{22}$	„	250,1721
M-285	„	$145,1028 \pm 0,0014$	$C_{11}H_{13}$	„	145,1017

Präparat UE 3 = Tetrahydrostapelogenin 5, vermutlich Hydrogenolysenprodukt $C_{21}H_{34}O_3$ (M) als Verunreinigung enthaltend*

M	Gef.	$332,2348 \pm 0,0016$	$C_{21}H_{32}O_3$	Ber.	$332,2351$
M*-18	„	$316,2412 \pm 0,0015$	$C_{21}H_{32}O_2$	„	316,2402
M-62	„	$288,2096 \pm 0,0014$	$C_{19}H_{26}O_2$	„	288,2089

Di-O-acetyl-tetrahydrostapelogenin (6) (Fig. 12)

M-106	Gef.	$328,2400 \pm 0,0015$ (ca. 85%)	$C_{22}H_{32}O_2$	Ber.	328,2402
M-106	„	$328,2035 \pm 0,0015$ (ca. 15%)	$C_{21}H_{28}O_3$	„	328,2038
M-122	„	$312,2099 \pm 0,0015$	$C_{21}H_{28}O_2$	„	312,2089

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (15) (Fig. 13)

M	Gef.	$348,2305 \pm 0,0034$	$C_{21}H_{32}O_4$	Ber.	$348,2300$
---	------	-----------------------	-------------------	------	------------

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiensäure-methylester (16) (Fig. 14)

M	Gef.	$346,2242 \pm 0,0036$	$C_{21}H_{32}O_5$	Ber.	$364,2250$
---	------	-----------------------	-------------------	------	------------

Purprogenin (17) (Fig. 15)

M-44	Gef. 318,1831 ± 0,0031	C ₁₉ H ₂₆ O ₄	Ber. 318,1831
M-182	„ 180,0791 ± 0,0018	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	„ 180,0786

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiensäure-lacton (18) (Fig. 16)

M-28	Gef. 332,2350 ± 0,0016 (ca. 90%)	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	Ber. 332,2351
M-28	„ 332,1991 ± 0,0016 (ca. 10%)	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	„ 332,1987
M-29	„ 331,1918 ± 0,0016	C ₂₀ H ₂₇ O ₄	„ 331,1909

Ich danke dem Fonds für wissenschaftliche Ausbildung (J. R. GEIGY AG) für ein Stipendium, das mir die Ausführung meiner Dissertation gestattete, sowie dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

³⁶⁾ Dazu diente ein photoelektrischer Polarimeter, der im Physiklabor der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, gebaut wurde.

SUMMARY

Stapelogenin, $C_{21}H_{30}O_4$, shows a double bond and two hydroxyl groups which can be acetylated. On the grounds of UV-, IR-, and NMR.-spectra as well as mass spectra, the probable structure is that of a $3\beta, 12\beta$ -dihydroxy-($18, 20\beta$), ($14\beta, 20\alpha$)-diepoxy- Δ^5 -pregnene (**1**). The exact position of the hydroxyl group, assumed to be 12β , is particularly unsure, as it could also be situated in 11α - or 12α -position.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. EPPENBERGER, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 1492 (1966).
- [2] a) R. TSCHESCHE, I. MÖRNER & G. SNATZKE, *Liebigs Ann. Chem.* **670**, 103 (1963); b) R. TSCHESCHE, V. KNITTEL & G. SNATZKE, *Chem. Ber.* **98**, 1974 (1965).
- [3] F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, *Helv.* **42**, 388 (1959).
- [4] a) R. PAPPO, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1010 (1959); b) E. ISELI & D. K. FUKUSHIMA, *Steroids*, Suppl. I, 11–21 (1965).
- [5] CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).
- [6] K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **44**, 502 (1961), bes. p. 510.
- [7] H. P. HUSSON, P. POTIER & J. LE MEN, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 1721.
- [8] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 857 (1965).
- [9] a) R. TSCHESCHE, P. WELZEL & G. SNATZKE, *Tetrahedron* **21**, 1777 (1965); b) R. TSCHESCHE, P. WELZEL & H.-W. FEHLHABER, *ibid.* **21**, 1797 (1965).
- [10] a) R. TSCHESCHE, G. BRÜGMANN, H. W. MARQUARDT & H. MACHLEIDT, *Liebigs Ann. Chem.* **648**, 185 (1961); b) R. TSCHESCHE, G. BRÜGMANN & G. SNATZKE, *Tetrahedron Letters* Nr. 9, 473 (1964).
- [11] a) H. MITSUHASHI & T. NOMURA, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **11**, 1333 (1963); b) H. MITSUHASHI & Y. SHIMIZU, *Steroids* **2**, 373 (1963).
- [12] R. TSCHESCHE & G. GRIMMER, *Chem. Ber.* **88**, 1569 (1955).
- [13] F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **28**, 1472 (1945).
- [14] D. SATOH, H. ISHII & Y. OYAMA, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **8**, 657 (1960).
- [15] a) A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 943 (1962); b) H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **42**, 807 (1959).
- [16] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, Holden-Day, San Francisco 1964.
- [17] a) R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 721 (1954); b) E. ABISCH, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1014 (1959), bes. p. 1028–1029; c) F. KORTE, *Chem. Ber.* **88**, 1527 (1955), und frühere Lit. daselbst; vgl. [8] [9].
- [18] a) M. v. ARDENNE, *Z. angew. Physik* **11**, 121 (1959); b) *idem*, *Tabellen zur angew. Physik*, Band I, S. 606, 611, 675 (VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1962); c) *idem*, *Die Technik* **19**, 673 (1964); d) M. v. ARDENNE, K. STEINFELDER & R. TÜMLER, *Z. physikal. Chem. (Leipzig)* **220**, 105 (1962); e) *idem*, *ibid.* **221**, 240 (1963); f) M. v. ARDENNE, K. STEINFELDER, R. TÜMLER & K. SCHREIBER, *Experientia* **19**, 178 (1963); g) M. v. ARDENNE, R. TÜMLER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **47**, 1032 (1964).
- [19] R. T. APLIN, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 3180 (1965).
- [20] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
- [21] J. H. BEYNON, *Mass Spectroscopy and its Applications to Organic Chemistry*, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, London, New York 1963.
- [22] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, London, New York 1963.
- [23] K. BIEMANN, *Mass Spectrometry*, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York 1962.

- [24] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Vol. 1-2, Holden Day, San Francisco 1964, und frühere Literatur daselbst.
- [25] J. S. SHANNON, *Austral. J. Chemistry* **15**, 265 (1962); vgl. [24], Vol. 1, p. 17.
- [26] P. BLADON, J. M. FABIAN, H. B. HENBEST, H. P. KOCH & G. W. WOOD, *J. chem. Soc.* **1951**, 2402.
- [27] D. R. JOHNSON, D. R. IDLER, V. W. MELOCHE & C. A. BAUMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 52 (1953), und weitere Lit. daselbst.
- [28] R. N. JONES & F. HERLING, *J. org. Chemistry* **19**, 1252 (1954).
- [29] R. N. JONES & G. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6121 (1958).
- [30] R. N. JONES & F. HERLING, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1152 (1956).
- [31] R. N. JONES, P. HUMPHRIES, F. HERLING & K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3215 (1951).
- [32] H. BUDZIKIEWICZ, J. I. BRAUMAN & C. DJERASSI, *Tetrahedron* **21**, 1855 (1965).
- [33] K. BIEMANN, M. FRIEDMANN-SPITELLER & G. SPITELLER, *Tetrahedron Letters* No. **14**, 485 (1961).
- [34] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 689 (1965).
- [35] a) H. AUDIER, A. DIARA, M. DE J. DURAZO, M. FÉTIZON, P. FOY & W. VETTER, *Bull. Soc. chim. France*, **1963**, 2827; b) G. v. MUTZENBECHER, Z. PELAH, D. H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Steroids* **2** (5), 475 (1963).
- [36] Z. PELAH, D. H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3722 (1964).
- [37] F. W. McLAFFERTY, *Analyt. Chemistry* **31**, 82 (1959).
- [38] G. SPITELLER & M. SPITELLER-FRIEDMANN, *Mh. Chem.* **95**, 257 (1964).
- [39] K. BIEMANN, J. SEIBL & F. GAPP, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3795 (1961).
- [40] R. BEUGELMANS, D. H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1386 (1964).
- [41] A. M. DUFFIELD, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2920 (1965).
- [42] R. I. REED & W. K. REID, *J. chem. Soc.* **1963**, 5933.
- [43] C. S. BARNES & J. L. OCCOLOWITZ, *Austral. J. Chemistry* **17**, 975 (1964).
- [44] R. F. ZÜRCHER, *Helv.* **44**, 1380 (1961); **46**, 2054 (1963).
- [45] S. S. FRIEDLAND & G. H. LANE JR., *Analyt. Chemistry* **31**, 169 (1959).
- [46] a) P. POTIER, CH. KAN & J. LE MEN, *Tetrahedron Letters* No. **25**, 1671 (1964); b) J. LE MEN, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 860; c) J. LE MEN, CH. KAN & R. BEUGELMANS, *ibid.* **1963**, 597; viele weitere Alkaloide vgl. [42].
- [47] R. GOUTAREL, *Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées*, dans: *Chimie des substances naturelles*, coll. dirigée par E. LEDERER, Hermann, Paris 1964.
- [48] K. A. JAEGGI, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 694 (1963); vgl. auch [8] [9].
- [49] R. TSCHESCHE, G. BIERNOTH & G. WULFF, *J. Chromatogr.* **12**, 342 (1963).
- [50] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **47**, 720 (1964).
- [51] A. LARDON, *Helv.* **32**, 1517 (1949).
- [52] C. DJERASSI, *Optical Rotatory Dispersion, Application to Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Co., New York 1960; W. KLYNE, *Advances in Organic Chemistry* **1**, 239 (1960); R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961); A. MOSCOWITZ & K. MISLOW, M. A. W. GLASS & C. DJERASSI, *ibid.* **84**, 1945 (1962); C. DJERASSI & W. KLYNE, *J. chem. Soc.* **1962**, 4929.
- [53] H. G. LEEMANN & K. STICH, *Chimia* **17**, 184 (1963).

Curriculum vitae

URS EPPENBERGER von Basel, geboren am 17. Januar 1939 in Basel als Sohn des Max Dr. iur. von Basel und der Irmgard geb. Jolles von Berlin.

Ich besuchte das Humanistische Gymnasium in den Jahren 1950–1955, nachher das Freie Gymnasium in Basel und erhielt dort im Frühjahr 1958 das Maturitätszeugnis. Anschliessend studierte ich an der Universität Basel Chemie. Das Chemikerdiplom bestand ich im Herbst 1962. Während dieser Zeit absolvierte ich ein Semester in Paris. Seit Beginn 1963 bis im Winter 1965 arbeitete ich an der Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein.

Meine Ausbildung verdanke ich den folgenden Herren Professoren und Dozenten: M. Brenner, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, S. Fallab, M. Geiger, C. Grob, F. Grün, P. Huber, W. Kuhn †, H. Labhardt, A. Marxer, H. Nüesch, A. Portmann, T. Reichstein, Ch. Tamm, W. Wizinger.

